

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**WALL MATERIAL FOR MICROCAPSULE**

Patent Number: JP56129035  
Publication date: 1981-10-08  
Inventor(s): YOSHIOKA KAZUNARI; others: 01  
Applicant(s):: SEIWA KASEI:KK  
Requested Patent: ☐ JP56129035  
Application Number: JP19800033150 19800314  
Priority Number(s):  
IPC Classification: B01J13/02 ; A61K7/00 ; A61K9/50  
EC Classification:  
Equivalents: JP1257915C, JP59033017B

---

**Abstract**

---

**PURPOSE:** To obtain the wall film material with low toxicity by a method wherein keratin is reduced by mercaptans or a sulfide in an alkali side and, thereafter, hydrolyzed by an enzyme to prepare a specific water soluble keratin hydrolysate.

**CONSTITUTION:** Keratin is reduced by mercaptans or a sulfide in an alkali side and, subsequently, hydrolyzed by an enzyme to prepare the water soluble keratin hydrolysate having two or more mercapto groups in a molecule thereof. Into an aqueous solution of the resulting water soluble keratin hydrolysate, a water insoluble core material is dispersed and, thereafter, air or oxygen is blown into the obtained dispersion to convert said keratin hydrolysate to a high molecular substance in such a condition that a periphery of said core substance is enclosed by said keratin hydrolysate as well as to make it water insoluble and, thereby, microcapsulation is carried out. To the keratin hydrolysate, gelatin and/or a collagen derived polypeptide can be mixed.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—129035

⑪ Int. Cl.<sup>8</sup>  
B 01 J 13/02  
A 61 K 7/00  
9/50

識別記号

庁内整理番号  
7203—4G  
7432—4C  
7057—4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)10月8日

発明の数 3  
審査請求 有

(全 8 頁)

## ⑭ マイクロカプセル用壁材

⑮ 特 願 昭55—33150  
⑯ 出 願 昭55(1980)3月14日  
⑰ 発 明 者 吉岡一成  
枚方市香里ヶ丘7丁目13番地の

1  
⑱ 発 明 者 上村洋一  
生駒市一分町1458—27  
⑲ 出 願 人 株式会社成和化成  
東大阪市布市町1丁目2番14号  
⑳ 代 理 人 弁理士 三輪鐵雄

## 明 細 書

## 1 発明の名称

マイクロカプセル用壁材

## 2 特許請求の範囲

1. ケラチンをアルカリ域においてメルカプトン類または硫化合物で還元し、ついで酵素により加水分解して得た1分子中にメルカプト基を2個以上有する水溶性ケラチン加水分解物よりなるマイクロカプセル用壁材。

2. ケラチンをアルカリ域においてメルカプトン類または硫化合物で還元し、ついで酵素により加水分解して得た1分子中にメルカプト基を2個以上有する水溶性ケラチン加水分解物と、ゼラチンおよび(または)コラーゲン誘導ポリペプチドとの混合物よりなるマイクロカプセル用壁材。

3. ケラチンをアルカリ域においてメルカプトン類または硫化合物で還元し、ついで酵素により加水分解して得た1分子中にメルカプト基を2個以上有する水溶性ケラチン加水分解物と、多

塩基酸ハライドとよりなるマイクロカプセル用壁材。

## 3 発明の詳細な説明

本発明は親規なマイクロカプセル用壁材に関する。

マイクロカプセルは、ポリマーや膜質性のある物質を膜膜とする、膜膜の大きさの容器であり、その中に微粒子状の物質を内蔵保護することができ、ものである。通常シームレスでリジッドな薄膜からできているものである。

このマイクロカプセルは内蔵物質として、固体粉末のほか、液体物質や気体物質をも収容することができ、また親水性、疎水性いずれの物質でも収容できるという利点があり、すでに溶剤、可塑剤、酸、塩基、着色剤、燃料、触媒、緩衝剤、香料、記録材料、医薬品、生体物質、食品などをはじめ種々の物質が内蔵保護されている。

マイクロカプセルは内蔵すべき物質を微小な形にし、その微小物質を芯にしてその周囲を膜質性物質で被包することによつて形成されるものであ

るが、この製膜性物質による被膜形成は、マイクロカプセル化と呼ばれ、内蔵すべき芯物質の性質、用途、その他の要求により、種々の方法が開発、採用されているが、その基本となる手順は、いずれもカプセル化媒体中に芯物質を微粒子状に分散させ、この系中に被膜となる物質を導入し、何らかの方法で、被膜物質を芯物質粒子の周囲に集合、沈積、包圍させ、カプセル壁を形成し、化学的あるいは物理的にこれを強化して安定な膜を形成することからなるものである。

そして、マイクロカプセルの壁材物質もまた、多種にわたる芯物質の性質、用途、その他の要求により種々のものが選択、採用されている。

たとえばゼラチンは、無害で良好な被膜形成能を有する水溶性の蛋白質であり、安価に一定品質のものを入手しうるといふ利点のほか、その物理化学的性質および化学的性質がカプセル化に有効に利用できるもので水不溶性芯物質のマイクロカプセル用壁膜材料として好用され、特に水溶液系のコアセルベーションを利用するマイクロカプセル

(3)

中のシスチンのジスルフィド結合が切断されてメルカプト基が生成され、ついで酵素により加水分解を行なうと、ペプチド結合が切断され分子量が低下するとともに、カルボキシル基とアミノ基の数が増加する。その際、加水分解の程度を適宜調節して得られる加水分解物が水溶性を有し、かつ1分子中にメルカプト基を2個以上有するようにすると、このクラチン加水分解物は被膜形成能を有し、しかも空気中の酸素や水中の溶存酸素（所望により、グルコン酸鉄などの水溶性金属化合物を触媒として用いてもよいし、また水中に酸素を吹き込んでよいし、あるいは過酸化水素などの過酸化物質や、臭素酸ナトリウムや臭素酸カリウムなどを酸化剤として用いてもよい）によつて、該加水分解物中のメルカプト基が酸化され、クラチン加水分解物の他の分子中のメルカプト基と架橋してジスルフィド結合を形成し、それによつて隣接する分子同士が次々と架橋して高分子化し、ついには水不溶性になるという顕著な特性を有するのである。

(4)

特開昭56-129035(2)

用壁材としては、きわめてすぐれたものであるといわれているが水不溶性にする段階でホルムアルデヒドなどのアルデヒド類を硬化剤として使用するため、有害物質となり、医薬、化粧品などの人体と接触するマイクロカプセルの壁材としては、使用されえない。

本発明はこのようなゼラチンの有する種々の長所を具備しながら、しかもアルデヒド類などの硬化剤を要せずに水不溶性に変化でき、毒性がきわめて少なく、したがって医薬、化粧品などの人体と接触するマイクロカプセルにも利用できる壁膜材料を提供することを目的としてなされたものであり、クラチンをアルカリ域においてメルカプタン類または硫化合物で還元し、ついで酵素により加水分解して得た1分子中にメルカプト基を2個以上有する水溶性クラチン加水分解物をマイクロカプセルの壁膜材料として用いることに関するものである。

すなわち、クラチンをアルカリ域においてメルカプタン類または硫化合物で還元すると、クラチン

(4)

しかも本発明のクラチン加水分解物は、その分子中にアミノ基およびカルボキシル基を有しているので、分子間で造塩したり、あるいはそれらと反応性を有する官能基を持つ他の物質との間で反応するという性質を有し、かつ前記ゼラチンと同様に誘導蛋白質であるから毒性が少なく、ゼラチンと同様のカプセル用壁膜材料として有用な物理化学的性質ならびに化学的性質を有するのである。

ちなみに本発明のクラチン加水分解物（平均分子量2,200～10,000、1分子あたりのメルカプト基数2.8～10.5、被膜形成後に空気酸化したもの）の被膜強度をゼラチンとの比較の形で示すと次の第1表のとおりである。



第 1 表

	膜保持時間 (h)
ゼラチン (平均分子量 12,000)	0.4
ゼラチン (平均分子量 17,000)	0.5
ケラチン加水分解物 (平均分子量 10,000)	72 <
ケラチン加水分解物 (平均分子量 4,100)	9
ケラチン加水分解物 (平均分子量 2,800)	4
ケラチン加水分解物 (平均分子量 2,200)	8

第1表に示される膜保持時間は、ガラス板上に厚さ 100  $\mu\text{m}$  のゼラチン被膜およびケラチン加水分解物被膜を形成し、それを 40°C の 1/15 モルリソ酸緩衝液に浸漬し、膜の一部がとけたり、は

(7)

加水分解物は等電点に達し、系中に存在する芯物質を核にして凝集作用が生じ、ついにはこれを包囲して沈着して水に不溶化し芯物質を包含したマイクロカプセルの原型が形成される。ついでこの状態で空気または酸素を吹き込むと、ケラチン加水分解物中のメルカプト基が酸化され、それらの分子間でジスルフィド結合を形成し高分子化して、もはや pH が変動しても水に不溶性の被膜となり、マイクロカプセルが完成される。

- (3) 水溶性または水不溶性の芯物質を本発明のケラチン加水分解物の水溶液中に溶解または分散させ、これをスプレードライヤーで噴霧し、熱風と接触させ水分を蒸発、乾燥させることによりマイクロカプセル化が行なわれる。

なお、この方法によれば、水溶性、水不溶性のいずれの芯物質をもマイクロカプセル化することができ、しかも熱風との接触によりケラチン加水分解物の水不溶化が容易に行なわれるので、本発明のケラチン加水分解物よりなる塗材の特

(8)

特開昭56-129035(3)

がれたりするまでの時間を測定したものである。

しかして、かかる本発明のケラチン加水分解物よりなる塗材は、毒性がきわめて少ないので、医薬、化粧品などの人体と接触するマイクロカプセルに好適に適用されるほか、酵素、香料、その他の種々のものに適用できる。

本発明のケラチン加水分解物を用いてのマイクロカプセル化は、たとえばつぎのようにして行なわれる。

- (1) 水不溶性の芯物質を本発明のケラチン加水分解物の水溶液中に分散させ、これに空気または酸素を吹き込むと、芯物質の周囲をケラチン加水分解物が包囲した状態で高分子化し、水不溶性になつてマイクロカプセル化が行なわれる。
- (2) このケラチン加水分解物は誘導蛋白質であつて、pH 4~5 の間に等電点を有する。したがつてカプセル内に内蔵すべき水に不溶性の芯物質をケラチン加水分解物の水溶液中に分散させた系をつくり、これにクエン酸、酢酸などの酸類を加え pH を 4~5 に調整すると、ケラチン

(9)

酸が特に顕著に発揮される。

- (4) 本発明のケラチン加水分解物は pH 4~5 の間に等電点があるので、その水溶液は pH 5 以上では(-)荷電しており、pH 4 以下では(+)荷電している。このように水溶液の pH を変化させるだけで、ポリカチオン、ポリアニオンのいずれの効果をも簡単に発揮させることができる。そこで、このようなケラチン加水分解物の水溶液へ、たとえばアラビアゴムなどのように pH のいかににかかわらず、(-)荷電しているポリアニオンの水溶液を添加すると、ケラチン加水分解物とポリアニオンとの混合希薄水溶液は pH 5 以上ではどちらもポリアニオンであるために別個の作用が見られないうが、pH 4 以下ではケラチン加水分解物がポリカチオンに変わるために、ポリアニオンとの相互作用が生じケラチン加水分解物-ポリアニオンのコアセルベートが形成される。

したがつて、前記のようなケラチン加水分解物-ポリアニオンの希薄水溶液中にあらかじめ

水不溶性の芯物質を分散させた系をつくり、その系にクエン酸などの酸類を加えてpHを下げていくと、系中に存在する芯物質を核にしてコアセルベートが生成しはじめ、ついには芯物質を包囲して沈着し、その結果、芯物質の周囲にコアセルベートの膜が形成され、これがマイクロカプセルの原型となり、ついで適宜酸化処理を行なうことにより、水不溶性になつてマイクロカプセル化が完成する。

このような本発明のケラテン加水分解物とコンプレックスコアセルベートを形成しうるポリアニオンコロイドとしては、たとえばアラビアゴム、アルギン酸ソーダ、寒天、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルメチルエーテル無水マレイン酸共重合体、ポリビニルピロリドン、ホルマリンとナフタレンスルホン酸との縮合物など、分子中に酸基を有するポリマー、界面活性剤、有機化合物などがあげられる。

なお本発明のケラテン加水分解物の水溶液に

03

酸でその表面にポリマーの膜が生成されマイクロカプセル化が行なわれるし、逆に水に本発明のケラテン加水分解物と水溶性の芯物質を溶解させ、これを油相中に微小滴の形で分散させ、この系に前記水不溶性のモノマーを導入すると、水溶性の芯物質を包含したマイクロカプセルが生成される。このように界面重合法により、特に水不溶性モノマーとして多塩基酸ハライドを使用して、マイクロカプセル化を行なうと、膜の性質を用途に応じ種々変えさせることができる。

このように本発明のケラテン加水分解物よりなるマイクロカプセル用基材は種々のマイクロカプセル化に適用可能であるが、さらに顕著な特徴はセラチンやコラーゲン誘導ポリペプチド（セラチン加水分解物、分子量1,000～5,000、既存化率物質8-685）とのブレンドに於いてである。

すなわち、本発明のケラテン加水分解物はセラチンと同様に誘導蛋白質であるから、セラチンやコラーゲン誘導ポリペプチドと任意の割合で相

04

特開昭56-129035(4)

水不溶性の芯物質を分散させ、この分散液にアルコールなどを添加していくと、いわゆるシンブルコアセルベーションが生じ、芯物質の微小滴の周囲をコアセルベートが包囲してマイクロカプセルの原型が形成されるし、また無機塩を添加することにより、いわゆるソルトコアセルベーションが生じるので、ソルトコアセルベーションによるマイクロカプセル化にも適用可能である。

(5) また本発明のケラテン加水分解物はオリゴマー状態のものであり、かつカルボキシル基やアミノ基を有するので、界面重合法によるマイクロカプセル化が適用可能である。すなわち水と混和しない有機溶剤（以下、油という）中に水不溶性の芯物質と、多塩基酸ハライドやポリイソシアネートなどの水不溶性モノマーを溶解させ、これを水相中に微小滴の形で分散させ、この系に本発明のケラテン加水分解物を導入すると、水と油の界面、すなわち油の表面で重合反応が起こり、芯物質を含有した油を封じこめた状

05

態を有する。しかし該ケラテン加水分解物とセラチンおよび（または）コラーゲン誘導ポリペプチドとの混合物でマイクロカプセル化を行ない、空気または過酸化水素、臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウムなどの酸化剤で処理するとケラテン加水分解物のみが重合し、その部分のみが水不溶性になる。したがってセラチンやコラーゲン誘導ポリペプチドと本発明のケラテン加水分解物との配合比を変えることによりマイクロカプセルの水に対する溶解時間を変えうるのである。

第1図は本発明のケラテン加水分解物（平均分子量4,100、1分子あたりのメルカプト基数4.8）とセラチンおよびコラーゲン誘導ポリペプチド（分子量1,200）との混合比と、水に対する溶解時間との関係を示すものである。なお試験に使用された混合液膜は空気中で自然酸化してケラテン加水分解物部分を染着させた膜厚100μmのものであり、曲線(1)はケラテン加水分解物とセラチンとの混合物の場合を、曲線(2)はケラテン加水分解物とコラーゲン誘導ポリペプチドと

06

の混合物の場合を扱う。

前記本発明のクラチン加水分解物を得るに際して、出発物質としてのクラチンとしては、羊毛、羽毛、毛髪、角、つめ、ひづめなどを構成するクラチンがいずれも使用可能であるが、入手が容易であるという観点から羊毛がとくに好ましい。また還元剤として使用するメルカプトアン類としては、たとえばチオグリコール酸、システイン、メルカプトエタノール、チオグリセリン、チオサルチル酸などがあげられ、酸化剤としては、たとえば酸化ソーダ、酸化カリウム、酸化アンモニウム、酸化トリエタノールアミン、酸化ジエタノールアミン、酸化モノエタノールアミンなどがあげられる。そして加水分解のために使用する酵素としては、たとえばペプシンなどの酸性蛋白分解酵素、パイン、トリプシン、キモトリプシン、ブロメライン、サーモライシンなどの中性蛋白分解酵素があげられる。

該クラチン加水分解物を得るに際しての具体的手順としては、まずクラチンをアルカリ域に調整

09

に付し、残存する還元剤を除去するとともに、つぎの酵素分解に適するpHになるようにpHを調整する。

透析後、反応生成物に酵素を加え、加水分解を行なう。酵素分解時のpHとしては、ペプシンなどの酸性酵素の場合にはpH 1～8の範囲に調整することが好ましく、またブロメラインなどの中性酵素の場合にはpH 5～8の範囲に調整することが好ましい。また反応温度としては80～45℃が好ましく、反応時間としては通常8～24時間が採用される。

酵素の使用量ならびに反応時間と反応温度は加水分解物の分子量に大きな影響を与える。そこで酵素をどの程度使用し、反応時間や反応温度をいかにすべきかは、得られた加水分解物の分子量分布をゲル濾過法によつて調べることにより、経験的に目的とする加水分解物の分子量にあわせて最適な条件を決定すればよい。なお本発明においては、得られる加水分解物の平均分子量を2,000～20,000の範囲に調整することが好ましい。すな

特開昭56-129035(5)

した還元剤の水溶液に入れ、攪拌下に、好ましくは系内のエアを窒素などの不活性ガスで置換し、0～40℃の温度でクラチン中のジスルフィド結合を還元切断してメルカプト基を形成させる。なお還元剤として硫化物などのようにアルカリ性のものを用いる場合は、反応溶液をアルカリ域に保つためのアルカリ性物質の添加は特に要しないが、還元剤がチオグリコール酸やメルカプトエタノールなどのように酸性あるいは中性のものである場合には苛性ソーダ、苛性カリなどのアルカリ剤を添加して反応溶液をアルカリ域に保つように調整することが望ましい。そして反応溶液の液性としてはpHが8～11になるように調整するのが好ましい。なお反応溶液に尿素を添加しておくと、尿素がクラチンを膨潤させて還元剤の作用を容易ならしめるので好ましい。

還元反応後、反応混合物を減圧濾過して未反応物を除去し、濾液をさらに限外濾過にかけて約1/2～1/4容にまで濃縮する。

つぎに前記のようにして得られた濃縮液を透析

09

し、うち一般にクラチン中にはアミノ酸10個に対して1個の割合でシスチンが含有されており、かつクラチン中のアミノ酸の平均分子量が約100であることより、クラチン加水分解物の平均分子量を2,000以上にすると、該加水分解物の1分子中にメルカプト基が2個以上含有されることになり、また平均分子量が20,000を超えると水不溶性になつて、取り扱いが困難になるからである。

そして得られたクラチン加水分解物は、必要に応じて、さらに限外濾過、減圧濃縮に付され適宜濃縮される。

以上の説明より明らかなように、本発明のクラチン加水分解物は、種々の方法のマイクロカプセル化に適用でき、かつその水に対する不溶化はきわめて容易に行なうことができ、しかも毒性がきわめて少ないので医薬品、化粧品などの人体と接触するマイクロカプセル用の盛材として使用でき、かつゼラチンやコラーゲン誘導ポリペプチドとのブレンドにおいてそれらの水に対する溶解性を任意に調節できるなど、マイクロカプセル用盛材

09

09

としてきわめて有用なものである。

また本発明のクラチン加水分解物は、上述のマイクロカプセル用基材として有用なばかりではなく、医薬用のセラチンカプセルに代わるカプセル基材としても有用なものである。すなわち、たとえば時限粒 (time pill) などが要溶解される場合にはセラチンに代えて本発明のクラチン加水分解物を用いることにより毒性のきわめて少ない水不溶性のカプセルを製造することができ、またセラチンやコラーゲン誘導ポリペプチドにブレンドすることにより、それらの水に対する溶解性を任意に調節させたカプセルを提供することが可能である。

つぎに実施例をあけて本発明のマイクロカプセル用基材を説明する。

#### 実施例 1

##### 〔クラチン加水分解物の製造〕

1ℓのビーカーに尿素 480g を入れ、蒸留水を加えて全容を約 800 ml とし、攪拌して尿素をほとんど溶解させたのち、2-メルカプトエタノー

04

ル溶液を加えた。湯浴で反応溶液を 87°C に保ちながら、電磁式攪拌機によつて反応溶液を充分に攪拌しつつ、8 時間かけてクラチン加水分解した。

反応終了後、容器を氷冷しながら、pH メーターを用い 20 多カセイソーダ水溶液で反応溶液を pH 7 にして、ペプシンを不活性化させた。

えられた反応溶液を減圧濾過し、濾液に酢酸 2 ml を加え、溶液を再び酸性にした。

限外濾過器 (アミコン社製、402 型セル、ダイアフローセル UM-2 (分面分子量 1,000)) を用い前記の溶液を限外濾過することにより、脱塩を行ない 150 ml まで濃縮し、えられた濃縮液を 200 ml の共栓付ナス型コルベンに移し、ロータリーエバポレーターにより減圧濃縮し乾燥残分が 20 多のクラチン加水分解物を得た。

えられたクラチン加水分解物の一部をとり、0.1N 酢酸で 0.5 多溶液に希釈したのち、ゲル濾過 (ファルマシア社製アガロースゲル G-50) し、各フラクション中のペプチド濃度を紫外部分光光度計で波長 275 nm の吸光度を測定することにより求め、さらに標準物質として食塩およびトリブリンを用い G-50 における流出分面液と分子量の対数値との関係を求め、それに基づいてクラチン加水分解物の分子量を求めたところ、約 6,500 であることが判明した。

#### 特開昭56-129035(6)

〜 20 ml と EDTA 1g を加えた。つぎに 20 多 (重量多、以下同様) カセイソーダ水溶液を加えて溶液を pH 8 に調整し、蒸留水を追加してこの溶液の全容を 1ℓとした。

この溶液に脱脂された羊毛 20g を加え、攪拌して発生する泡を除去したのち、容器に上蓋をし、ときどき攪拌しながら室温で 8 日間放置した。つぎにえられた反応混合物を減圧濾過して、未反応の羊毛を除去した。

えられた濾液約 820 ml を限外濾過器 (アミコン社製、402 型セル、ダイアフローメンブラン UM-10 (分面分子量 10,000)) を使用して限外濾過することによつて、反応生成物の濃度を高くするとともに、尿素と還元剤を含む溶液を除去した。400 ml 以下まで濃縮し、えられた濃縮液をセロファン透析チューブに詰め、0.1N 酢酸 5ℓ で 8 時間透析し、さらに 0.1N 酢酸 6ℓ で 8 時間ずつ透析を 2 回繰り返した。

透析後の濃縮液を 500 ml のビーカーに移し、これにペプシン 10mg を 0.1N 酢酸 4 ml に溶解させ

05

より求め、さらに標準物質として食塩およびトリブリンを用い G-50 における流出分面液と分子量の対数値との関係を求め、それに基づいてクラチン加水分解物の分子量を求めたところ、約 6,500 であることが判明した。

また、えられたクラチン加水分解物の一部をとり、結晶アルブミンを標準物質として用い、ビュレット法によりこのもののペプチド濃度を求め、一方シスチン塩酸塩を標準物質として用い、エルマン (Ellman) 法によりこの試料のシスチン残基の濃度を求め、それに基づいてこの試料 1 分子あたりのメルカプト基の数を算出したところ、平均 7.4 個のメルカプト基が含まれていることが判明した。

えられたクラチン加水分解物の 2 多水溶液 5g に空気を流通約 5 cm<sup>3</sup>/sec で 8 時間吹き込むと、一部水不溶性のポリマーが生成された。ビュレット法により収率を求めたところ、全ペプチド中 97 多のものが沈殿し不溶化していた。また沈殿物を遠心分離により除去した上澄液はエルマン

06

07



(Ellman) 法でメルカプト基が認められず、また前記沈殿物のゲル濾過によつて、ペプチドの分子量が增大していることが認められた。

〔pH調節による不溶化に基づくレモン油のマイクロカプセル化〕

芯物質としてのレモン油 5g を前記ケラチン加水分解物の 5% 水溶液 500 mL 中に均一分散させ、攪拌しながらこれに 5% クエン酸水溶液を滴下し、pH 4 にしてケラチン加水分解物を凝結固化させ、レモン油の周囲にマイクロカプセルの原型を形成させた。これを遠心分離により分離し、空気を吹き込んで乾燥しつつ、空気酸化によりケラチン加水分解物のメルカプト基を酸化してジスルフィド結合を生成させ、さらに減圧乾燥してマイクロカプセルを完成させた。なおえられたマイクロカプセルは pH のいかんにかかわらず 20°C の水に不溶であつた。

#### 実施例 2

〔ケラチン加水分解物の製造〕

羊毛 85g をカセイソーダで pH 10.5 に調整され

23

させ、ついで蒸留水を追加して乾燥残分が 20% のケラチン加水分解物をえた。

えられたケラチン加水分解物を実施例 1 と同様にゲル濾過することにより平均分子量が約 4,000 であることを確認し、また実施例 1 と同様にしてエルマン (Ellman) 法によつてシステイン残基の濃度を求めたところ、分子量約 4,000 のペプチドにおいてこのもの 100g あたり 10.8g のシステインに相当するメルカプト基が含まれていることが判明し、その結果、分子量 4,000 のペプチド 1 個に対し平均 8.6 個のメルカプト基が含まれていることが判明した。

〔スプレードライイングによるメチレンブルーのマイクロカプセル化〕

えられたケラチン加水分解物の 2% 水溶液 500g に芯物質としてメチレンブルーを 2g 加えて溶解させ、これをスプレードライヤーで噴霧し、熱風と接触させ水分を蒸発、乾燥させることにより、芯物質の周囲に水不溶性のケラチン加水分解物の被膜を形成させてマイクロカプセル化を行なつた。

24

特開昭56-129035(7)

た 1M ナオグリコール酸ナトリウム 1L に加え、発生する泡を除いたのち、容器内の空気を窒素で置換し、ときどき攪拌しながら室温で 12 時間放置した。

つぎにえられた反応混合物を減圧濾過して未反応物を除去し、えられた濾液を実施例 1 と同様に限外濾過して反応溶液が 1/8 容になるまで濃縮した。

えられた濃縮液をセロファン透析チューブに詰め、0.1N 酢酸 8L で 8 時間ずつ透析を 8 回繰り返した。

透析後の濃縮液を 500 mL ビーカーに移し、これにペプシン 20mg を 0.1N 酢酸 2 mL に溶解させた溶液を加え、湯浴で反応溶液を 87°C に保ちながら攪拌して 8 時間加水分解した。さらに反応溶液を 45°C の湯浴上でロータリーエバポレーターを用いて減圧濃縮し、ほぼ蒸発乾燥させた。つぎに蒸留水 50 mL を加え、反応生成物を溶解させてから減圧濾過し、えられた濾液にカセイソーダ水溶液を加え pH 5 に調整してペプシンを不活性化

25

〔ゼラチンとのブレンドによるヒマシ油のマイクロカプセル化〕

えられたケラチン加水分解物 5g とゼラチン 5g とを溶解させた水溶液 150g に芯物質としてヒマシ油を 8g 均一分散させ、攪拌しながらこれに 5% クエン酸水溶液を滴下し pH 4 に調整して芯物質の周囲にマイクロカプセルの原型を形成させた。これを遠心分離により分離し、減圧乾燥後、空気酸化によりケラチン加水分解物のメルカプト基を酸化してジスルフィド結合を生成させ、マイクロカプセルを完成させた。

このマイクロカプセルの 40°C の水への溶解時間は 8 時間であつた。なおゼラチンのみによるマイクロカプセルの 40°C の水への溶解時間は 0.5 時間であつた。

#### 実施例 3

〔ケラチン加水分解物の製造〕

羊毛 85g を 0.5M 硫化ソーダ 1L (0.1% EDTA を含む) に加え、発生する泡を除いたのち、ときどき攪拌しながら 24 時間放置した。

26

特開昭56-129035(8)

つぎにえられた反応混合物を減圧濾過して未反応物を除去し、えられた濾液を実施例1と同様に限外濾過して反応溶液が1/8容になるまで濃縮した。

えられた濃縮液をセロファン透析チューブに詰め、蒸留水8Lで8時間ずつ透析を8回繰り返した。

透析後の濃縮液をビーカーに移し、pHメーターを用い酢酸を加えてpH5に調整した。これにプロメライン(50万単位/ℓ)200mgとシステイン塩酸塩20mgを加え、湯浴で反応溶液を40℃に保ちながら攪拌して10時間加水分解した。反応終了後、反応溶液を70℃に昇温してプロメラインを不活性化させた。

えられた反応溶液を減圧濾過し、以後実施例1と同様に酢酸2mℓを加え溶液を酸性にしたのち、実施例1と同様の限外濾過器を用い限外濾過することにより脱塩を行ない150mℓまで濃縮し、えられた濃縮液をさらにロータリーエバポレーターによつて減圧濃縮し、乾燥残分が20%のケラチン

加水分解物をえた。

えられたケラチン加水分解物を実施例1と同様にゲル濾過することにより、平均分子量が約8,800であることを確認し、また実施例1と同様にしてエルマン(Ellman)法によつてシステイン残基の濃度を求めたところ、分子量約8,800のペプチドにおいてこのもの100μあたり10.8μのシステインに相当するメルカプト基が含まれていることが判明し、その結果、分子量8,800のペプチド1個に対し平均2.9個のメルカプト基が含まれていることが判明した。

〔界面重合法によるレモン油のマイクロカプセル化〕

芯物質としてのレモン油1μと2μのテレフタル酸ジクロライドを50mℓのクロロホルムに溶かした溶液を調製した。これを0.5%重炭酸ソーダ水溶液250mℓに乳化分散させ、はげしく攪拌しながら、これに20%ケラチン加水分解物水溶液180mℓを20分間かけて滴下した。滴下後、さらに1時間攪拌を続けて反応を終了した。レモン油

例

例

の新小滴の周囲にケラチン加水分解物とテレフタル酸ジクロライドとの結合によるポリアミド被膜が形成されマイクロカプセル化が行なわれた。これを遠心分離により分離し、マイクロカプセルをえた。

#### 4 図面の簡単な説明

第1図は本発明のケラチン加水分解物とゼラチンおよびコラーゲン誘導ポリペプチドとの混合比と、水に対する溶解時間との関係を示すグラフである。

特許出願人 株式会社 成和化成  
代理人 弁理士 三輪 敏 雄



第 1 図

